

(C) WPI / DERWENT

AN - 1975-35357W [21]

CPY - SUMO

DC - B02

FS - CPI

IC - A61K31/44 ; C07D401/00

MC - B06-D05 B12-C05 B12-C10

M2 - [01] H1 H2 J5 H5 H6 M312 M313 M314 M332 M321 M280 M342 M380 M391 D712

F433 G100 M531 H181 H201 H211 J521 H541 H594 H601 H600 M640 M650 M511

P446 P448 P440 M521 M540 M710 M412 M902

- [02] D000 D011 D012 D013 D014 D015 D016 D021 D022 D023 D024 D025 D026

D030 D712 F000 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F018 F433 G000

G001 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018 G019 G100 H1 H100

H101 H102 H103 H181 H2 H201 H211 H5 H541 H594 H6 H600 H601 H621 H622

H623 H641 H642 H643 H661 H662 H663 J5 J521 L921 L941 M280 M312 M313

M314 M321 M332 M342 M380 M391 M412 M511 M521 M531 M540 M640 M650 M710

M903 P440 P446 P448

PA - (SUMO) SUMITOMO CHEM IND KK

PN - JP50011391B B 19750430 DW197521 000pp

PR - JP19700064217 19700721

RR - 70104

XIC - A61K-031/44 ; C07D-401/00

AB - JP75011391 Title cpds. of formula (I) (where R1 = halogen; X =

-CmH2m-; m = 2-4; Y is of formula (II) are prep'd. by reducing a cpd.

of formula (I; where X = -CmH2(m-1) - C(O) - and R1 and Y are as

above) using e.g. diborane, LiAlH4 etc. at room temp. or under heating

in a suitable solvent e.g. ether, THF etc. (I) have remarkable CNS

depressant activity and may be used as inters. to other medicaments.

IW - DERIVATIVE PREPARATION REMARKABLE CNS DEPRESS ACTIVE

IKW - DERIVATIVE PREPARATION REMARKABLE CNS DEPRESS ACTIVE

NC - 001

OPD - 1970-07-21

ORD - 1975-04-30

PAW - (SUMO) SUMITOMO CHEM IND KK

TI - 2-Oxobenzimidazoline derivs prepn. - which have remarkable CNS

depressant activity

⑤ Int. Cl².

C 07 D 401/04//
A 61 K 31/445
(C 07 D 401/04
C 07 D 211/58
C 07 D 235/26)

⑤ 日本分類

16 E 431.1
30 B 4

⑨ 日本国特許庁

特 許 公 報

⑩ 特許出願公告

昭50-11391

④ 公告 昭和50年(1975)4月30日

庁内整理番号 7169-44

発明の数 1

(全 5 頁)

1

④ 新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体の *
製法

② 特 願 昭45-64217

② 出 願 昭45(1970)7月21日 5

② 発 明 者 丸山勇

箕面市桜が丘4の9の17

同 中尾勝

豊中市曾根東町2の11の34

同 笹島紀久雄

豊中市本町9の143

同 稲葉茂徳

宝塚市宝塚字月見山14

同 山本久夫

西宮市川東町10の4

同 坂井茂

豊中市曾根東町2の11の24

同 北川純男

守口市菊水通2の2

⑦ 出 願 人 住友化学工業株式会社

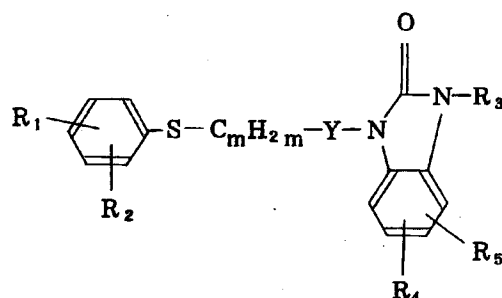
大阪市東区北浜5の15

⑦ 代 理 人 弁理士 澤浦雪男

発明の詳細な説明

本発明は一般式〔I〕

2



〔 I 〕

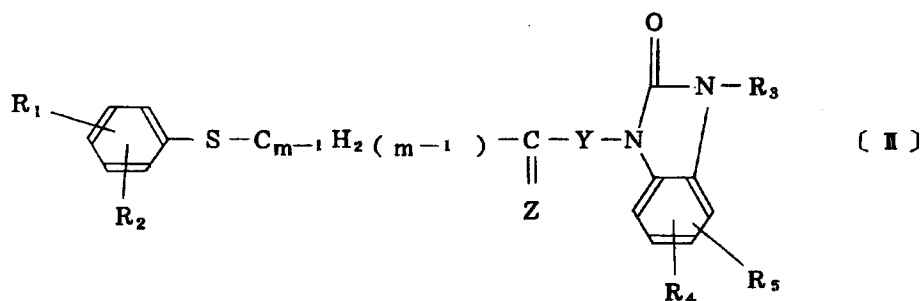
(式中、 R_1 はハロゲン原子を、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、は水素原子を、 m は2から4までの

整数を、および Y は基-N-を意味する。

であらわされる新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体およびそれらの酸付加塩の製法に関するものである。

前記一般式〔I〕においてハロゲン原子として20は塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子をあらわし、また C_mH_{2m} は直鎖状または分岐状アルキレン基をあらわし、たとえばエチレン、プロピレン、ブチレン、メチルエチレン、メチルプロピレン等を意味する。

* 25 本発明の方法は一般式〔II〕



〔 II 〕

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y および m は前記と同じ意味を有し、 Z は酸素原子を

意味する。)

であらわされる2-オキソベンズイミダゾリン誘

3

導体と還元剤とを反応させることにより、前記一般式〔I〕であらわされる新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体およびその酸塩を製造する方法である。

本発明の方法を実施するにあつては前記一般式〔II〕であらわされる2-オキソベンズイミダゾリン誘導体を適当な還元剤と溶媒、たとえばジエチルエーテル、n-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メチラール、N-エチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、メタノール、エタノール、ギ酸、酢酸等の溶媒中室温で、または加熱して反応を行なう。還元剤としては、たとえば水素化金属錯化合物、ジボランそれにパラジウム系、ニッケル系、白金系などを触媒とする接触還元、電解還元などがあげられる。

ことに水素化金属錯化合物〔たとえば水素化リチウムアルミニウム、水素化マグネシウムアルミニウム、水素化ナトリウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの水素化アルミニウム化合物、水素化ナトリウムホウ素、水素化カ

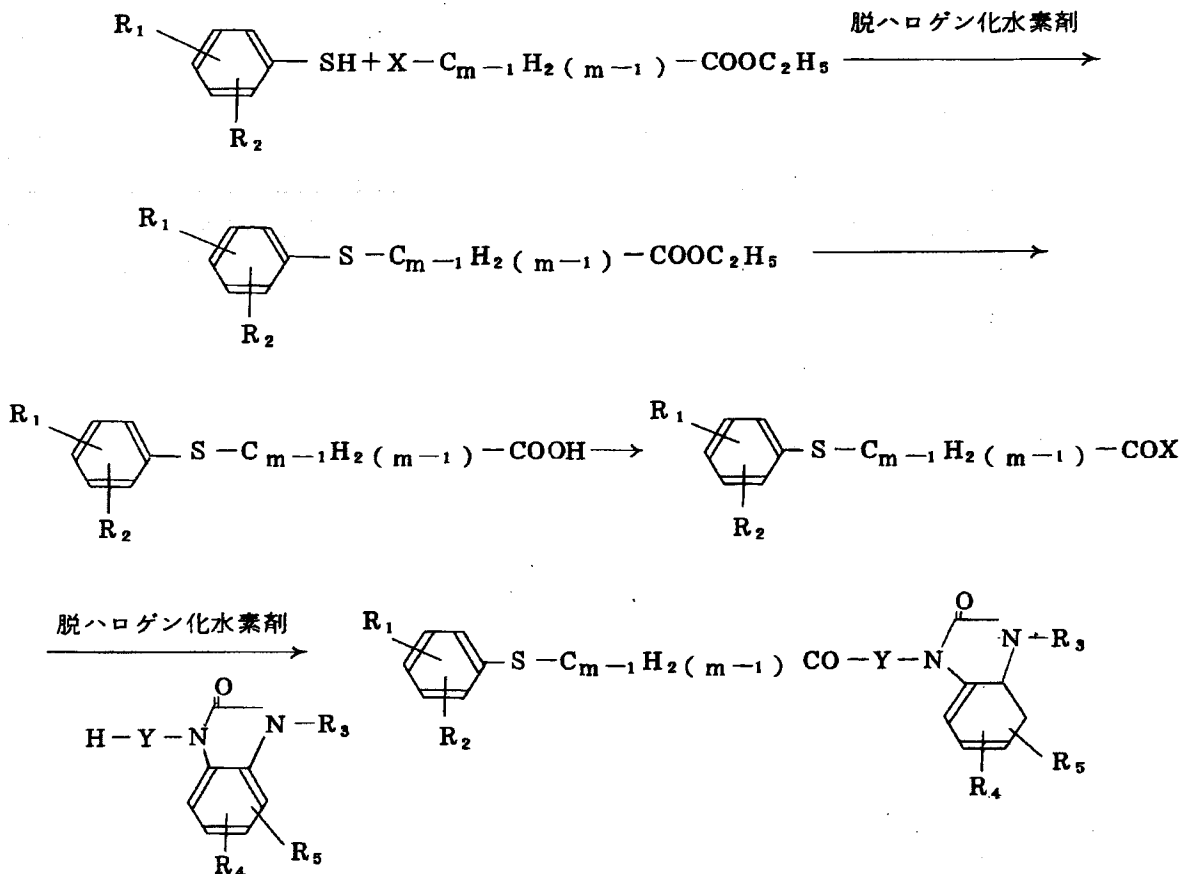
4

*ルシウムホウ素、トリメトキシ水素化ナトリウムホウ素などの水素化ホウ素化合物、またはそれらと酸（たとえば塩化アルミニウム、塩化鉄、三フッ化ホウ素、塩素水素など）のいわゆる混合水素化物〕の使用は好適である。

前記一般式〔I〕であらわされる新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体は無機酸または有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、硝酸、酒石酸、サリチル酸、パラトルエンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、酢酸等と酸付加塩を形成する。

本発明の方法により得られる新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体およびその酸塩は顕著な中枢神経抑制作用を有し、精神病療薬、トランキライザー等として有用であるばかりでなく、医薬品の中間体として非常に価値のある化合物である。

なお、本発明方法の出発原料である一般式〔II〕の2-オキソベンズイミダゾリン誘導体はたとえば次の方法によつて製造することができる。



5

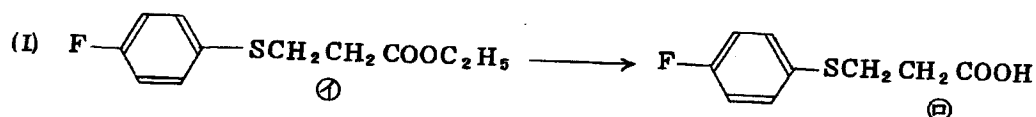
6

(式中、 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Y$ および m は前記と同じ意味を有し、 X はハロゲン原子を意味する。)

本発明方法は、英国特許明細書第1046053号記載の方法よりも工業的にまさるものである。5 A 本発明方法以下の参考例で本発明方法による目的化合物の*

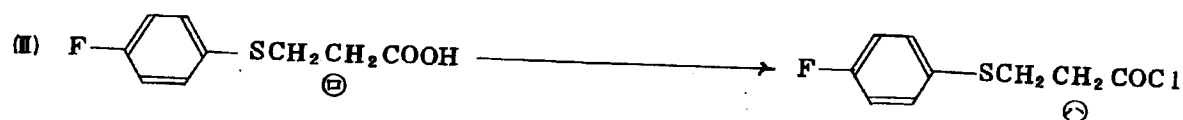
*合成と、英国特許明細書第1046053号記載の方法による目的化合物の合成との比較実験データを示す。

参考例

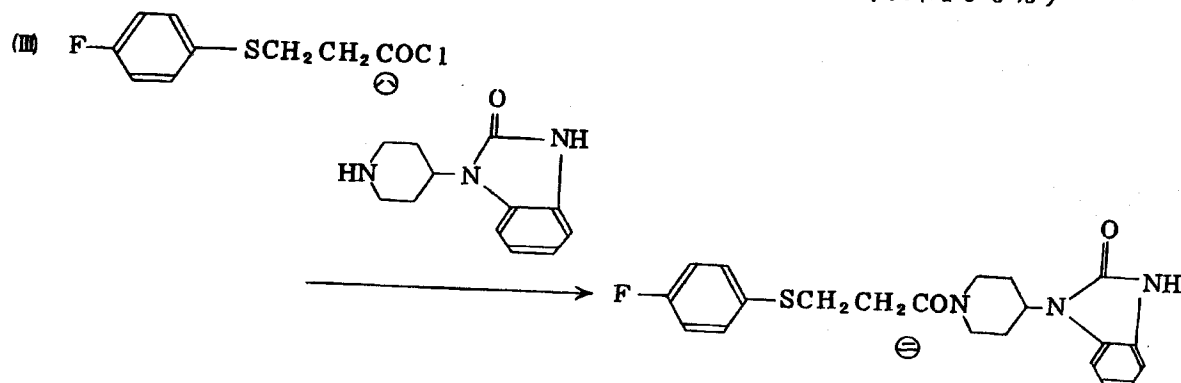


① 20 g, KOH 7.8 g, メタノール 150 ml の混合物を 5 時間還流させた。放冷後、メタノールを減圧で留去し、残渣に水 100 ml を加え固型物を溶解した。活性炭 0.5 g を加え濾過した。得★15

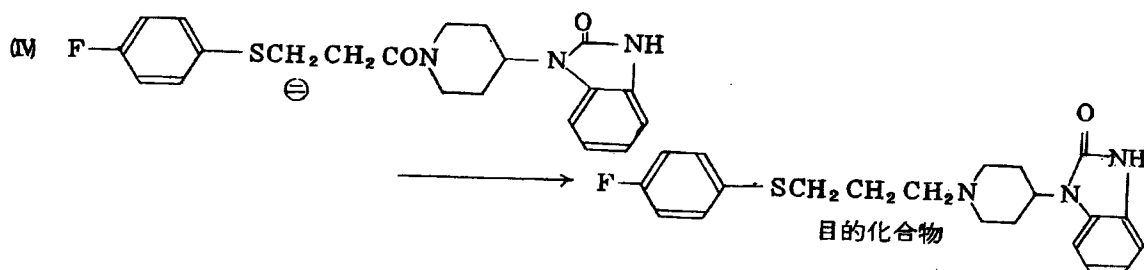
★られた溶液に氷冷下濃塩酸を加え酸性にした。析出晶を濾取すると融点 68~70℃ を与える②を得た。収量 13.9 g (収率 99%)



② 13.9 g 塩化チオニル 4.15 g の混合物を 50~60℃ で 1 時間加熱還流した。放冷後過剰の塩化チオニルを留去すると黄色油状物が得られた。収量 15.5 g (収率 100%)



1-(4'-ピペリジル)-2-オキソベンズイミダゾリン 6.5 g, ピリジン 70 ml の混合物中に氷 35 g を注入し、しばらく放置すると融点 133~136℃ 冷下、④ 6.6 g を滴下した。その後 40~50℃ の固型物が得られた。収量 10.3 g (収率 85%)



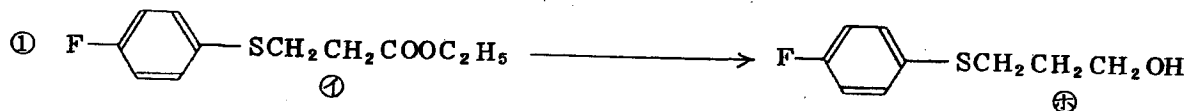
7

8

実施例1に従い目的化合物1.75gを得た。
(収率90%)

※B 前記公知方法

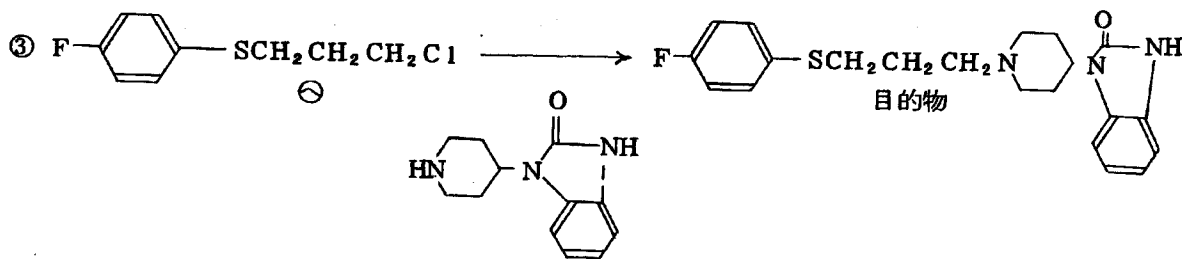
※



水素化リチウムアルミニウム7.6g, エーテル 100mlの混合物中に氷冷下①2.28g, エーテル30mlの溶液を滴下し、その後1時間還流させた。再び冷却し10℃以下で水10% H₂SO₄で分解した。
※ エーテル層を分離しさらに水層をエーテル抽出。有機層は合せて芒硝乾燥し、エーテルを留去した。得られた油状物を減圧蒸留すると②1.68gが得られた。b. p 130-140℃/3mmHg (収率90%)



②1.68gをピリジン10mlに溶かし、これに氷冷下塩化チオニル1.8gを徐々に加えた。その後混合物を60℃で2時間加熱した。放冷後水中に注ぎ、生じる油状物をベンゼンで抽出した。
*ベンゼン層は水洗後、減圧蒸留すると③1.57gが得られた。b. p 107-110℃/3mmHg (収率85%)



③3.15g, 1-(4'-ピペリジル)-2-オキソベンズイミダゾリン3.05g, 炭酸ナトリウム0.74g, ジメチルホルノアミド50mlの混合物を80-90℃で15時間加熱した。放冷後、水中に注入し、しばらく放置すると固型物が得られた。融点140-144℃ 収量4.5g (収率75%)

C 比較

(A)本発明方法	(B)前記公知方法
(I) 99%	① 90%
(II) 100%	② 85%
(III) 85%	③ 75%
(IV) 90%	
通算収率=76%	通算収率=58%

以上の実験結果からもわかるとおり、本発明方法によれば通算収率が76%と高い収率で目的化合物が得られるのに対し、前記公知方法によれば通算収率が58%と低い収率である。

次に実施例をあけて本発明の方法をさらに詳しく説明するが、何らこれのみにとらわれるものではないことはいふまでもない。

実施例 1

1-[1'-(β-フルオルフェニルチオ-
n-プロピオニル)-4'-ピペリジル]-2-オ
キシベンズイミダゾリン2g, テトラヒドロフラン10mlの溶液を水素化リチウムアルミニウム0.8g, テトラヒドロフラン30mlの混合物中に氷冷しながら滴下し、のち8時間還流した。その

9

10

後再び冷却し、30 mlの水を徐々に加えて分解し、★得量1.75g (収率90%)

減圧下テトラヒドロフランを留去すると油状物が分離した。クロロホルムで抽出し、無水芒硝で乾燥後、減圧で溶媒を留去すると 1-[1'-(r-p-フルオルフェニルチオ-n-プロピル)-4'-

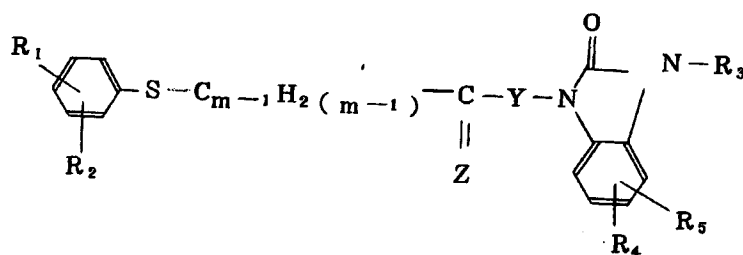
ビペリジル]-2-オキシベンズイミダゾリンが得られた。融点143~145℃。ベンゼンより再結晶すると融点145~146℃を与えた。★

また以上の実施例の方法により次の化合物を得た。

1-[1'-(r-p-クロルフェニルチオ-n-プロピル)-4'-ビペリジル]-2-オキシベンズイミダゾリン、融点157~158℃。

特許請求の範囲

1 一般式



(式中、R₁ はハロゲン原子を、R₂、R₃、R₄、R₅ は水素原子をmは2から4までの整数

を、Zは酸素原子を、およびYは基-N₁を意味する。)

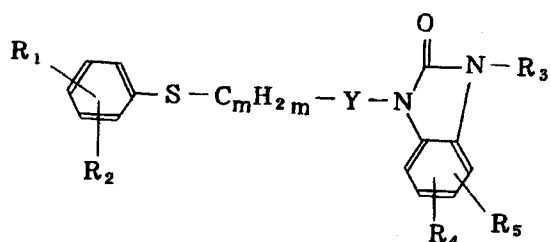
であらわされる2-オキシベンズイミダゾリン誘導体と還元剤とを反応させ、かつ必要に応じて酸塩とすることを特徴とする一般式

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、mおよびYは前記と同じ意味を有する。)

20 であらわされる新規な2-オキシベンズイミダゾリン誘導体およびその酸塩の製法。

25 引用文献

25 英国特許 1046053



30